

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 38 (1944-1947)

Artikel: Der Kohlehydratstoffwechsel und seine hormonale Regulation

Autor: Laszt, L.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308192>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 28.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

reprise trois ans plus tard. La situation est redevenue normale vers 1924.

Secondement, une *périodicité* nette de 1880 jusqu'à la fin de la période étudiée. Ce mouvement oscillatoire, que la guerre n'a pas détruit, mais exagéré, accuse une régularité suffisante pour qu'on puisse évaluer la période moyenne. Cette période est de 3 à $3\frac{1}{2}$ ans, plus exactement de 38 mois.

En maintes circonstances, on a constaté l'existence d'un cycle économique analogue à celui que nous venons de rencontrer; sa période moyenne varie, selon H. Davis, entre 35 et 43 mois, et les Anglo-Saxons l'appellent le *short business cycle*, ou petit cycle industriel, par opposition au *great business cycle*, ou grand cycle industriel, dont la période est d'une soixantaine de mois.

L'étude de ces cycles, qui fait partie de l'économie dynamique, a été entreprise par de nombreux auteurs. Il ne semble pas cependant qu'ils soient arrivés à déceler leurs causes.

Der Kohlehydratstoffwechsel und seine hormonale Regulation

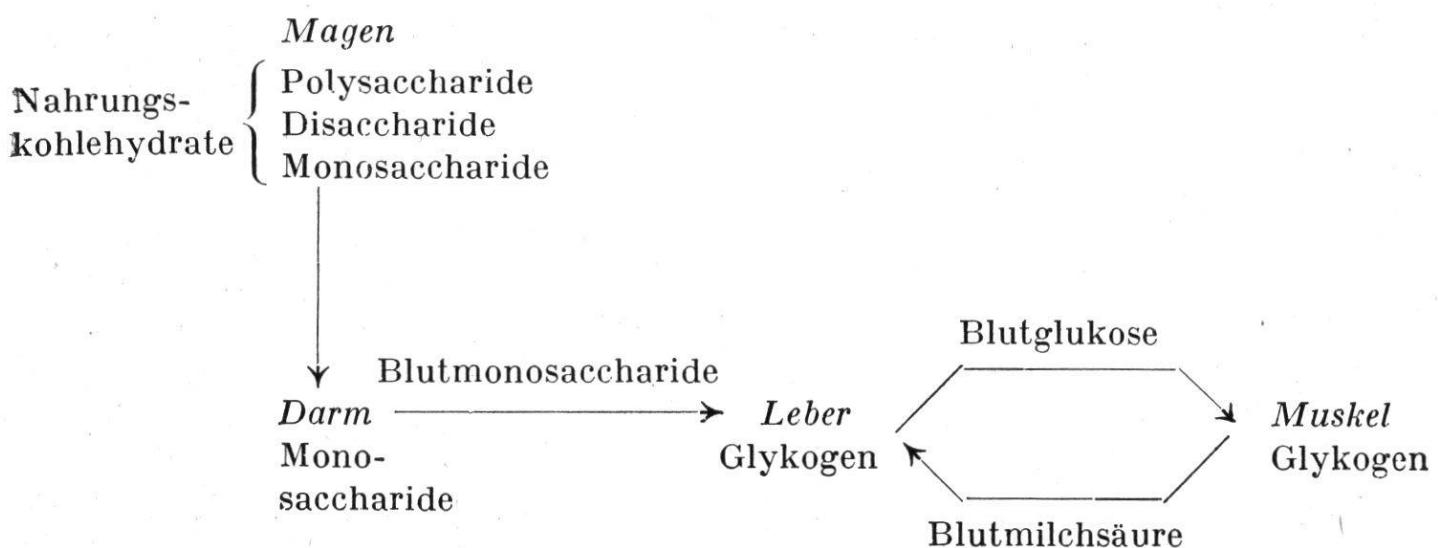
von L. LASZT.

Es ist besonders charakteristisch für den lebenden Organismus und die ihn aufbauenden Zellen, dass er aus den zugeführten Nährstoffen freie Energie gewinnen kann. Man muss ihn daher als chemodynamische Maschine betrachten, die ständig aus chemischen Reaktionen freie Nutzenergie zur Lebenserhaltung und Arbeitsleistung liefert. Die für die Energieproduktion wichtigste Reaktion ist dabei die Abspaltung von Wasserstoff aus organischen Verbindungen und seine nachfolgende Verbindung mit Sauerstoff. Daher ist ein Nährstoff umso energiereicher, je mehr Wasserstoff er enthält. Diese Oxydationen dürfen nicht direkt vom Ausgangs- zum Endprodukt führen, sondern es muss eine grosse Anzahl von gekoppelten Reaktionen eingeschaltet werden, denn sonst würde die ganze Energie plötzlich frei, und die dabei auftretenden hohen

Temperaturen wären mit dem Leben nicht mehr vereinbar. Die Gesamtheit der Vorgänge bei der Umwandlung der Nährstoffe im Organismus nennen wir Stoffwechsel. Dazu gehören die Verdauung, die Resorption, sowie der Auf-, Ab- und Umbau der Stoffe in der Zelle.

Wir wollen uns nun kurz mit den Vorgängen des Kohlehydratstoffwechsels befassen. Dabei sei betont, dass im Organismus nicht von einem für einen bestimmten Stoff abgegrenzten Stoffwechsel die Rede sein kann, sondern dass der Stoffwechsel eines Nährstoffes mit demjenigen der anderen verknüpft ist.

Die Kohlehydrate werden hauptsächlich als Polysaccharide mit der Nahrung aufgenommen. Durch die Verdauung derselben werden sie in ihre Bausteine gespalten, was eine bessere Löslichkeit bedingt und die Resorption ermöglicht. Nach der Resorption werden sie als Monosaccharide durch die Pfortader der Leber zugeführt. Dort werden sie zum Polysaccharid Glykogen aufgebaut und als solches gespeichert. Dieser Vorrat dient dazu, den Gehalt des Körperblutes an Glukose stets auf dem gleichen Wert von ca. 100 mg% zu halten, indem von hier aus immer soviel Traubenzucker in das Blut abgegeben wird, als gerade von den tätigen Organen verbraucht wurde. In den Muskeln wird die Glukose entweder zur Anlage einer lokalen Reserve von Glykogen verwendet oder in einem Energie liefernden Prozess abgebaut. Hierbei wird ein Teil des Zuckers in Milchsäure übergeführt. Diese kommt mit dem Blut in die Leber und wird dort wieder zu Glukose und schliesslich zu Glykogen synthetisiert.



Mit der Blutbahn werden also die Kohlehydrate den Körperzellen in Form von Glukose dargeboten. Das Schema (Abb. 1) soll eine Zelle darstellen, *A* die arterielle Zuleitung, *V* die venöse Fortleitung. Würden nun die Kohlehydrate unverändert durch Dif-

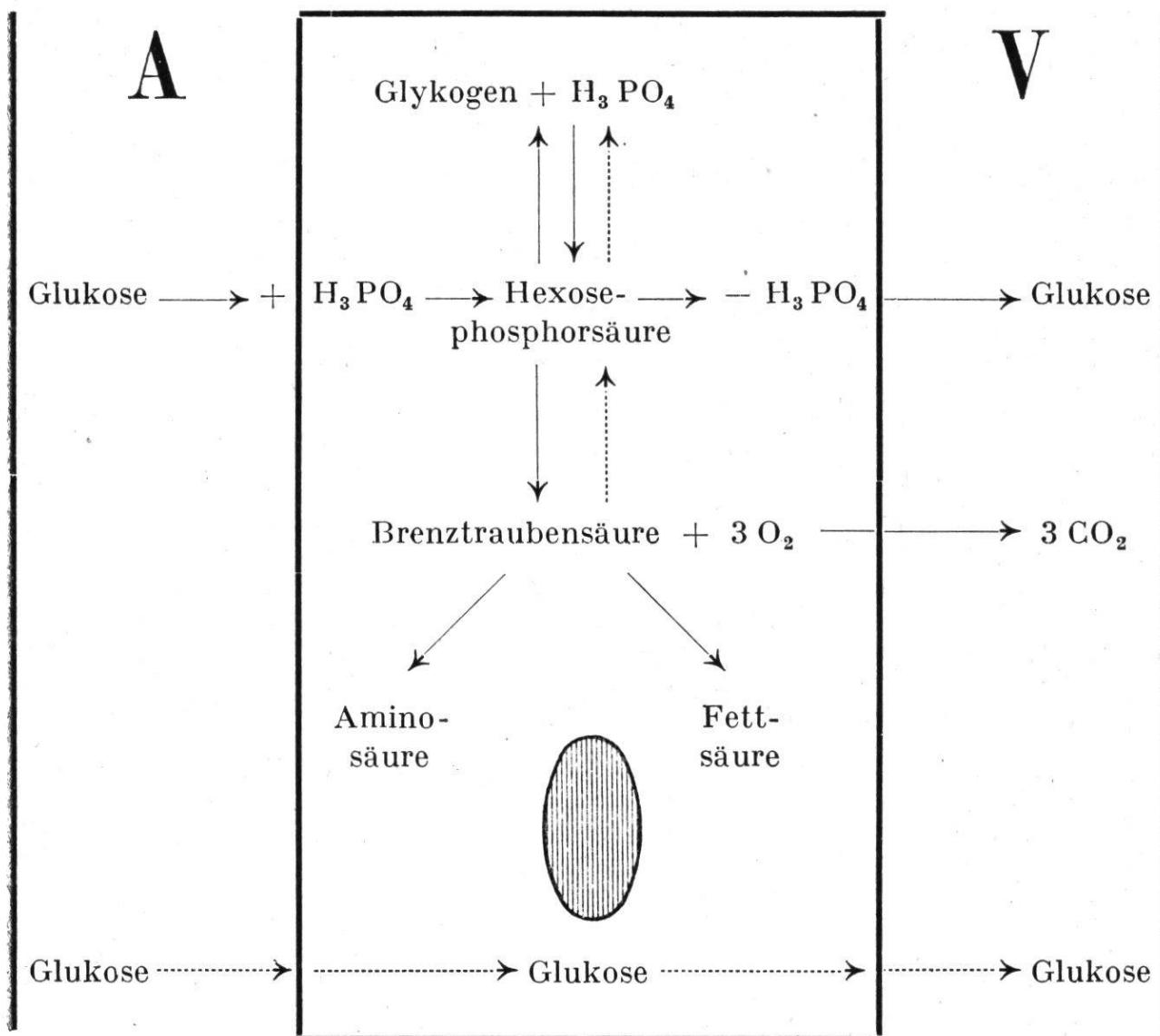
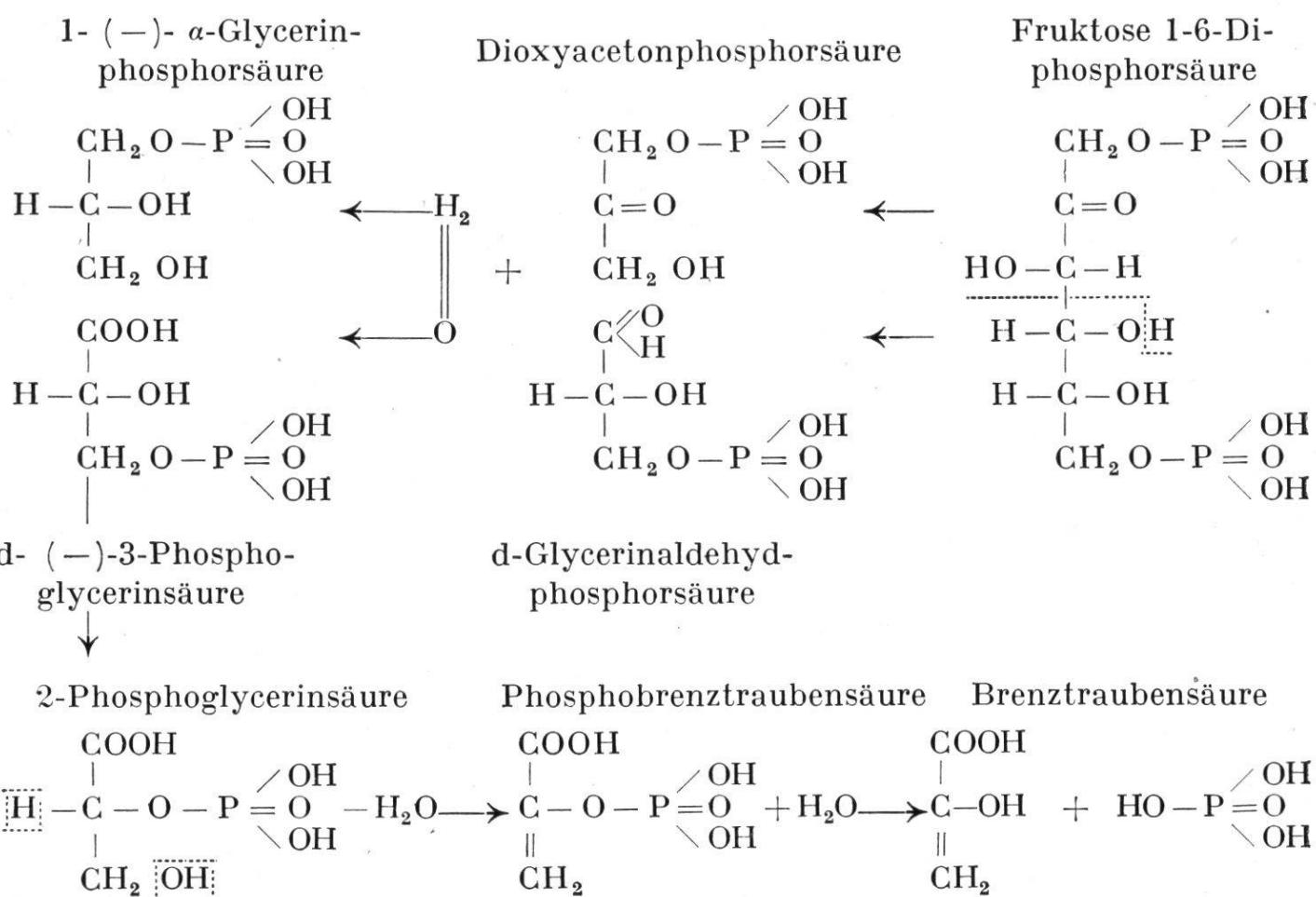
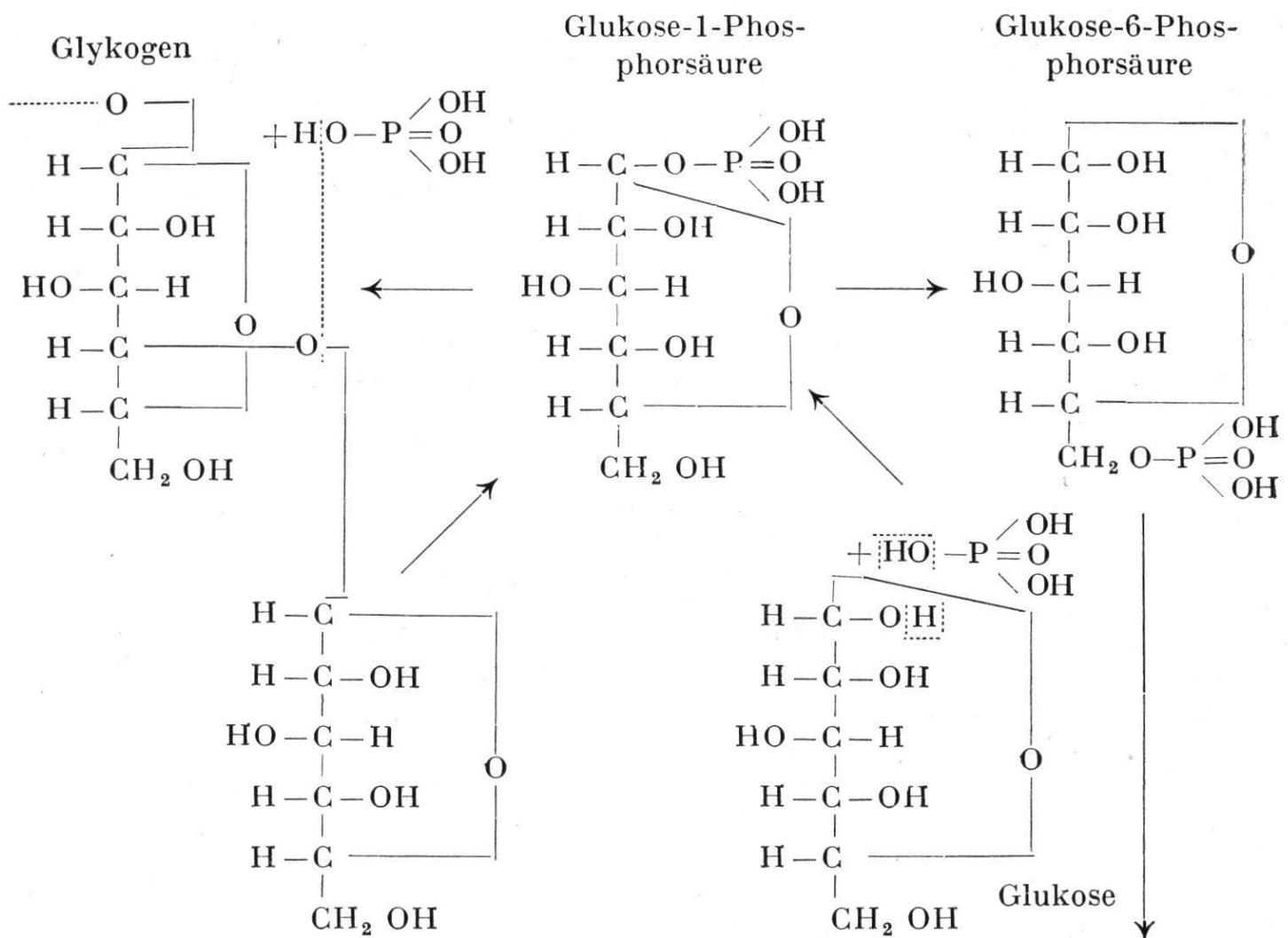
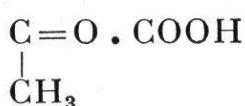
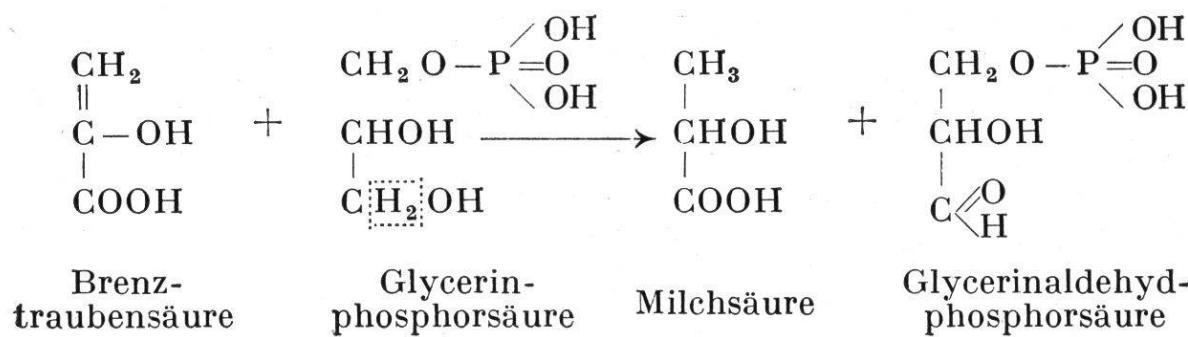


Abbildung 1

fusion in die Zelle eintreten, so müssten sie auf gleiche Weise die Zelle verlassen und durch die abführende Vene wegtransportiert werden, wie es der gestrichelte Pfeil andeutet. Sie würden also wie Fremdkörper behandelt. Dieser extreme Fall kommt aber nie vor. Sie sehen also daraus, dass, um von der Zelle aufgenommen und verwendet werden zu können, die Kohlehydrate zuerst in eine aktive, d. h. von der Zelle verwertbare Form übergeführt werden müssen. Dies geschieht dadurch, dass ein Molekül Hexose mit einem Molekül Phosphorsäure verestert wird.



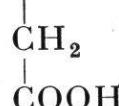
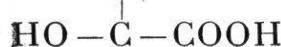
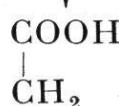


Brenz-
traubensäure

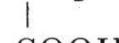
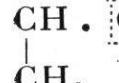
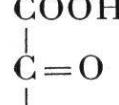
+



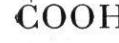
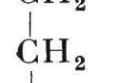
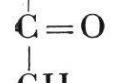
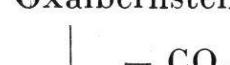
Oxalessigsäure



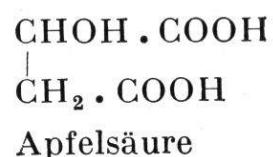
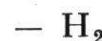
Citronensäure



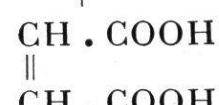
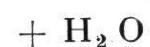
Oxalbernsteinsäure



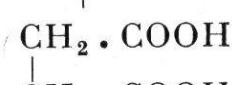
α Ketoglutarsäure



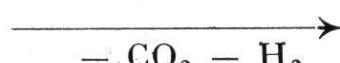
Apfelsäure



Fumarsäure



Bernsteinsäure



Ich möchte schon hier betonen, dass die meisten Stoffwechselvorgänge und damit auch die Leistungsfähigkeit der Zellen von der Geschwindigkeit dieser chemischen Prozesse abhängig sind, umso mehr, als gezeigt wurde, dass jede Phosphorylierung mit der Dehydrierung eines anderen Moleküls einhergeht. Die Hexosephosphorsäure ist somit ein Zwischenprodukt des Kohlehydratstoffwechsels, das je nach Milieu und Zustand der Zelle auf- oder abgebaut oder dephosphoryliert wird.

Beim Aufbau entsteht Glykogen; dabei wird Phosphorsäure frei. Beim Abbau dagegen entsteht über verschiedene Zwischenprodukte Brenztraubensäure, wie es die Formeln veranschaulichen. Dieses Zwischenprodukt stellt einen Knotenpunkt im Stoffwechsel dar, von dem aus die Umwandlungen in verschiedenen Richtungen weitergehen können. Es können aus ihr Fettsäuren, Aminosäuren oder wieder Hexosen entstehen, oder sie kann weiter oxydativ abgebaut werden. Im letzteren Falle verbindet sich die 3 C-Atome enthaltende Brenztraubensäure mit der Oxalessigsäure, die 4 C-Atome hat. So wird ein Kondensationsprodukt mit 7 C-Atomen, und daraus durch oxydative CO_2 -Abspaltung die Zitronensäure mit 6 C-Atomen gebildet. Aus dieser entstehen über Oxalbernsteinsäure und α -Ketoglutarsäure, also wiederum durch CO_2 -Abspaltung, die biologisch für den Wasserstofftransport sehr wichtigen C_4 -Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure und Fumarsäure. Aus letzterer entsteht durch Wasseranlagerung Apfelsäure und daraus wieder das Ausgangsprodukt Oxalessigsäure¹.

Damit ist der sogenannte Zitronensäurezyklus geschlossen. In diesem wurde ein Molekül Brenztraubensäure unter Aufnahme von 3 Molekülen O_2 zu 3 Molekülen Atmungskohlensäure aufgespalten. Wir sehen aus dem Erwähnten, dass aus einer Verbindung, ohne die Beteiligung einer zweiten am Endprodukt, eine ganze Reihe von chemischen Substanzen entstehen. Es müssen also hier besondere Stoffe mitwirken, die nur die Richtung und Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes bestimmen, ohne im Endprodukt zu erscheinen. Wir bezeichnen diese Stoffe als Fermente. Sie werden nun zur Ueberlegung kommen, dass, wenn diese Fermente allein für den Verlauf

¹ Brenztraubensäure kann auch als Wasserstoffacceptor wirken und Glycerinphosphorsäure als Wasserstoffdonator. Dabei wird Brenztraubensäure zu Milchsäure reduziert.

des Stoffwechsels massgebend wären, wir einen stationären Zustand hätten, oder, anders ausgedrückt, die Leistung der Zelle immer dieselbe sein müsste. Also müssen noch andere Stoffe vorhanden sein, die wiederum die Geschwindigkeit der Fermentreaktion je nach Bedarf regulieren. Diese Regulation wird durch die innersekretorischen Drüsen, durch die Hormone besorgt.

Wenden wir uns nun nach diesem Überblick über die Grundtatsachen des Kohlehydratstoffwechsels in der Zelle zu der folgenden Frage: Wie werden die Kohlehydrate aus dem Darmlumen in die Darmschleimhautzelle aufgenommen und in das Blut weitergegeben, d. h. resorbiert? Würde man die Darmschleimhaut mit einer Membran verglichen, so müsste man das Diffusionsgesetz anwenden: die in der Zeiteinheit passierende Zuckermenge wäre abhängig von der Diffusionskonstante und dem Konzentrationsgefälle. Die Diffusionskonstante ist wiederum eine Funktion der Molekülgrösse, d. h. aus einer aequimolaren Lösung von Monosacchariden müsste in einer bestimmten Zeit mehr Pentose als Hexose passieren, die stereoisomeren Hexosen untereinander müssten aber mit der gleichen Geschwindigkeit diffundieren (Abb. 2). Dies ist wohl der Fall bei der Diffusion durch tote Membranen. Anders aber verhält es sich bei der Resorption aus dem lebenden Darm. Die Hexosen mit grösserem Molekül werden schneller resorbiert als die Pentosen, und ausserdem die stereoisomeren Hexosen mit verschiedener Geschwindigkeit. Zur Aufklärung dieser wichtigen biologischen Tatsache haben wir mit WILBRANDT die Arbeitshypothese aufgestellt, dass die Hexosen während des Durchganges durch die Darmepithelzellen phosphoryliert werden. Diese Überführung der Hexose in eine andere Verbindung führt zu einer Erhöhung des Diffusionsgefälles, die ihrerseits zu einer Beschleunigung der Resorption führt. Zum Beweis dieser Hypothese haben wir die Resorption bei mit Monojodessigsäure vergifteten Tieren untersucht. Monojodessigsäure hemmt bekanntlich indirekt die Phosphorylierung. Es zeigte sich, dass die Resorption aller Hexosen unter Jodessigsäurevergiftung verlangsamt ist, dagegen die Resorption von Pentosen nicht beeinflusst wird, sodass die Resorptionsgeschwindigkeiten annähernd gleich den Diffusionsgeschwindigkeiten durch eine tote Membran sind. Die entsprechenden Versuchsresultate sehen Sie in der Tabelle I.

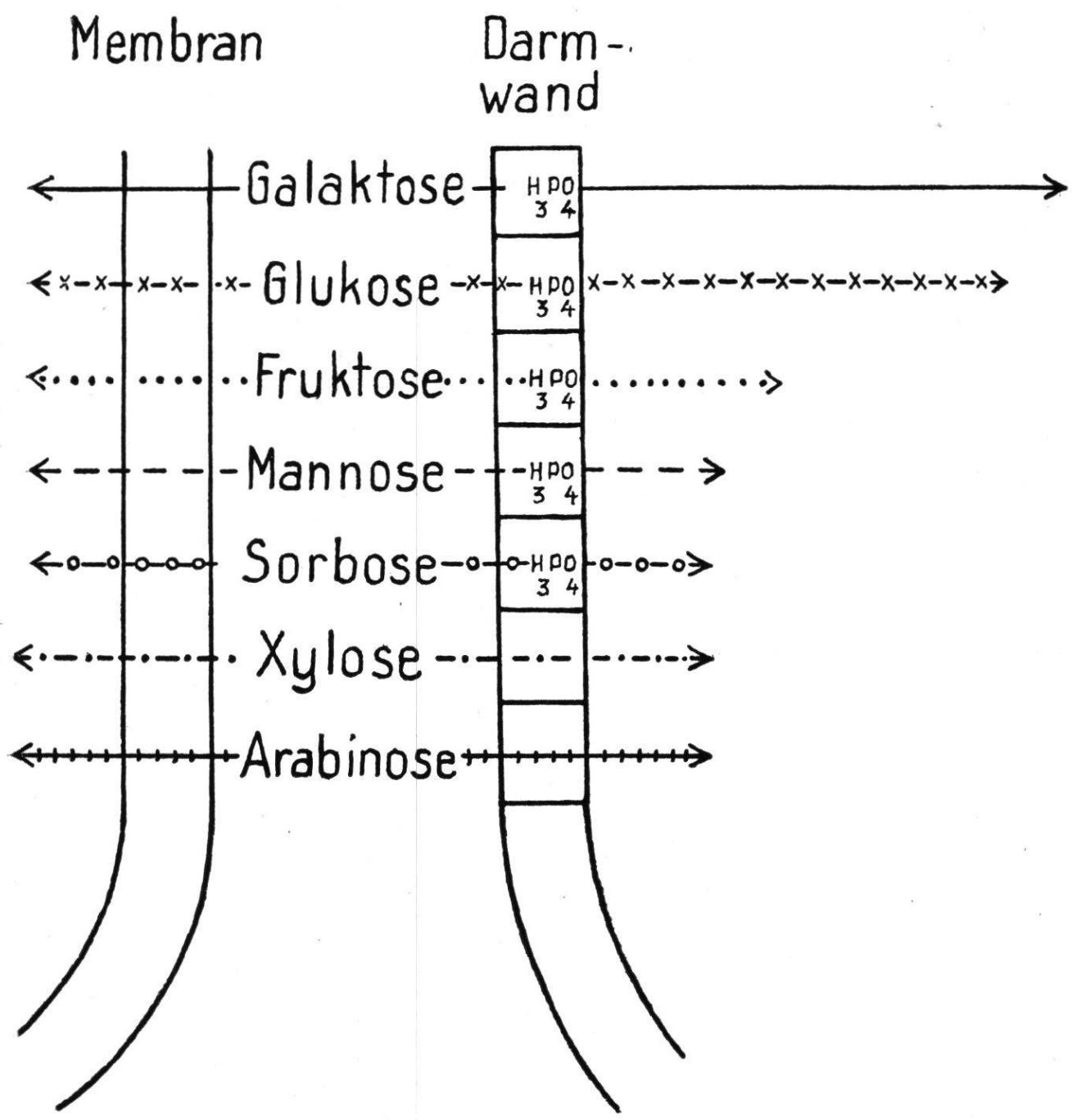


Abbildung 2

Schematische Darstellung der Diffusion bzw. der Resorption von verschiedenen Monosacchariden. Links, Diffusion durch Membran; rechts, Resorption durch lebende Darmschleimhaut-epithelzelle. Die Länge der Pfeile entspricht der Menge der durchgetretenen Monosaccharide in einer bestimmten Zeiteinheit.

TABELLE I

Resorptionsgeschwindigkeit verschiedener Zucker.

Autor:	Cori	Wilbrandt und Laszt, Laszt, Laszt und Verzár	
		In den Darm eingespritzt	Mit Monojodessigsäure
Applikation der Zuckerkösung:	per os	Normal ¹	
Galaktose	110	115	32,0
Glukose	100	100	32,6
Fruktose	43	44	36,8
Mannose	19	33	24,9
Sorbose	—	30	32,0
Xylose	15	30	30,5
Arabinose	9	29	28,8

Sie sehen hier ein Beispiel dafür, wie die physikalischen Gesetze der toten Natur auch im lebenden Organismus ihre Gültigkeit behalten, und wie dort die Vorgänge durch den Lebensprozess eigene Aktivitäten kompliziert werden.

Eine Reihe von anderen Autoren, LUNDSGAARD, WERTHEIMER, ABDERHALDEN und EFKEMANN sowie ALTHAUSEN, sind mit anderen phosphorylierungshemmenden Stoffen zu gleichen Resultaten gekommen. Wir haben dann im Reagenzglas zeigen können, dass die Darmschleimhaut tatsächlich die Fähigkeit besitzt, Hexosen zu phosphorylieren, und dass diese Eigenschaft durch Zusatz von Monojodessigsäure aufgehoben wird. In unseren Untersuchungen mit SÜLLMANN haben wir eine Zunahme der Phosphorsäureester in der Darmschleimhaut während der Resorption von Hexosen nachweisen können. Ausgehend vom heutigen Stand unserer Kenntnisse über Zellstruktur und von unserer Vorstellung des Übertritts der Hexosen durch die Darmwand müssten wir annehmen, dass die Phosphorylierung an der Zelloberfläche stattfindet. In diesem Falle sollte das für die Phosphorylierung notwendige Phosphat entweder in der Zellwand oder schon im Darmlumen vorhanden sein. Diese Frage haben wir mit DALLA TORRE untersucht. Es zeigte sich, dass während der Resorption von Monosacchariden

¹ Die in der Zeiteinheit von einem normalen Tier resorbierte Menge Glukose wird mit der Zahl 100 bezeichnet.

ein spezifischer Reiz auf die Sekretion von Phosphat ins Darmlumen ausgeübt wird. Die Sekretionsgeschwindigkeit und die Rückresorptionsgeschwindigkeit verlaufen parallel mit der Resorptionsgeschwindigkeit des betreffenden Zuckers (siehe Abb. 3). Durch Fällung des während der Resorption sezernierten Phosphors wird die selektive Resorption gehemmt, d. h. die Zucker werden lediglich nach den physikalischen Gesetzen der Diffusion aufgenommen. In allen unseren weiteren Versuchen haben wir die Parallelität zwischen Phosphat- und Zuckerresorption nachweisen können.

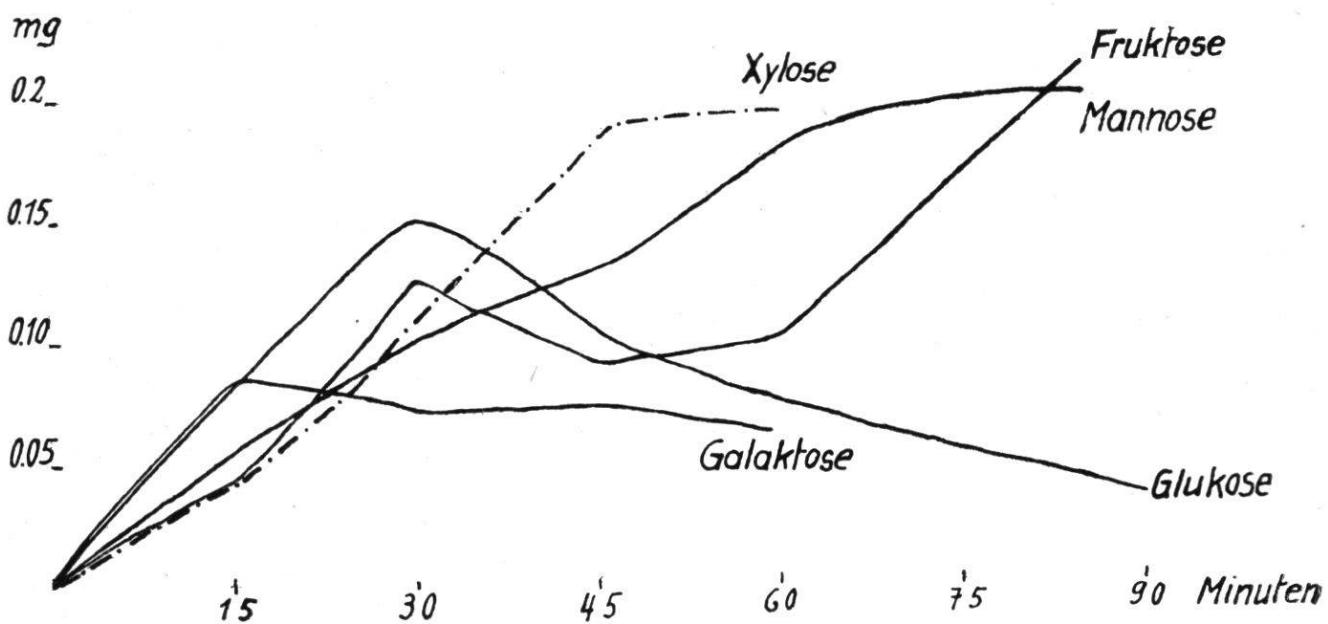


Abbildung 3

Zeitlicher Verlauf der Phosphorsekretion während der Resorption verschiedener Monosaccharide.
(Nach Laszt und Dalla Torre.)

Zur Phosphorylierungstheorie der Resorption von Monosacchariden haben auch LUNDSGAARD und KJERULF-JENSEN KAJ wesentliche Beiträge geliefert, indem sie zeigen konnten, dass die Geschwindigkeit der Phosphorylierung während der Resorption parallel der Resorptionsgeschwindigkeit verläuft, ferner CsÁKY, aus dessen Untersuchungen hervorgeht, dass eine Verlangsamung der Resorption von methylierter Glukose nur dann stattfindet, wenn das phosphorylierbare C-Atom durch Methylierung blockiert ist. Die sichere Feststellung, dass die Resorption der Hexosen mit einer Phosphorylierung verbunden ist, hat schon deshalb eine enorme Bedeutung, weil sie Hinweise geben kann über das Geschehen bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten.

Eine sinngemäße Wirkung der Fermente ist, wie schon gesagt, nur dann gesichert, wenn ihre Aktivität durch die Hormone gesteuert wird. Als erster haben LENGYEL und WILBRANDT gezeigt, dass die selektive Glukoseresorption nach Nebennierenexstirpation verlangsamt ist, die Xyloseresorption dagegen unbeeinflusst bleibt. Sie fanden zwischen der Resorption von Glukose und derjenigen von Xylose ein Verhältnis von 3,9 : 1 bei Normaltieren und 2,3 : 1 bei nebennierenlosen Tieren. Wir haben mit VERZÁR bei stark nebenniereninsuffizienten Ratten die Resorption verfolgt und konnten zwischen Glukose- und Xyloseresorption ein Verhältnis von 0,75 : 1 feststellen, bei Normaltieren hingegen ein solches von 3,03 : 1. Es wurde also von den nebennierenlosen Tieren mehr Xylose als Glukose resorbiert, entsprechend der Diffusionsgeschwindigkeit dieser Stoffe. Xylose hat ja das kleinere Molekül als die Glukose.

Die gleichen Resultate haben wir mit ISSEKUTZ und VERZÁR bei nebennierenlosen Katzen erhalten, die gleichzeitig Glukose und Xylose in dasselbe isolierte Darmstück injiziert bekamen. Hiebei zeigte sich auch wieder die selektive Glukoseresorption verlangsamt, während die Xyloseresorption unbeeinflusst blieb. Das Verhältnis von Glukose zu Xylose war beim normalen Tier 2,0 : 1, beim nebennierenlosen Tier 1,0 : 1. Mit REICHSTEIN und VERZÁR haben wir dann als erste gezeigt, dass die verlangsamte Zuckerresorption durch Verabreichung von synthetischem Nebennierenrindenhormon restituiert werden kann.

Im Zusammenhang mit den Bedingungen, welche bei nebennierenlosen Tieren die Verlangsamung der Resorption verursachen, stehen auch die dort auftretenden Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die wir kurz berühren wollen. Auf der Abbildung 4 bedeuten DZ Darmschleimhautepithelzellen, DL Darmlumen, Bl Blutgefäß. Es sei vorerst betont, dass die Epithelzelle der Darmschleimhaut nicht, wie früher angenommen wurde, nur in einer Richtung permeabel ist, d. h. in der Richtung Darmlumen-Blut, sondern dass die Stoffe in beiden Richtungen passieren. Betrachten wir einen Fall, in dem der Darm mit reiner Traubenzuckerlösung gefüllt ist. Verläuft die Resorption selektiv, so diffundiert die Glukose schneller aus dem Darm in das Blut, als das Natrium aus dem Blut in den Darm. Ist dagegen die Resorption der Glukose

verzögert, so geht das Herausdiffundieren des Natriums im Verhältnis zum Hereindiffundieren der Glukose schneller vor sich. Die so entstandenen osmotischen Verhältnisse führen gleichzeitig zu einem Übertritt von Wasser aus dem Blut in den Darm (siehe

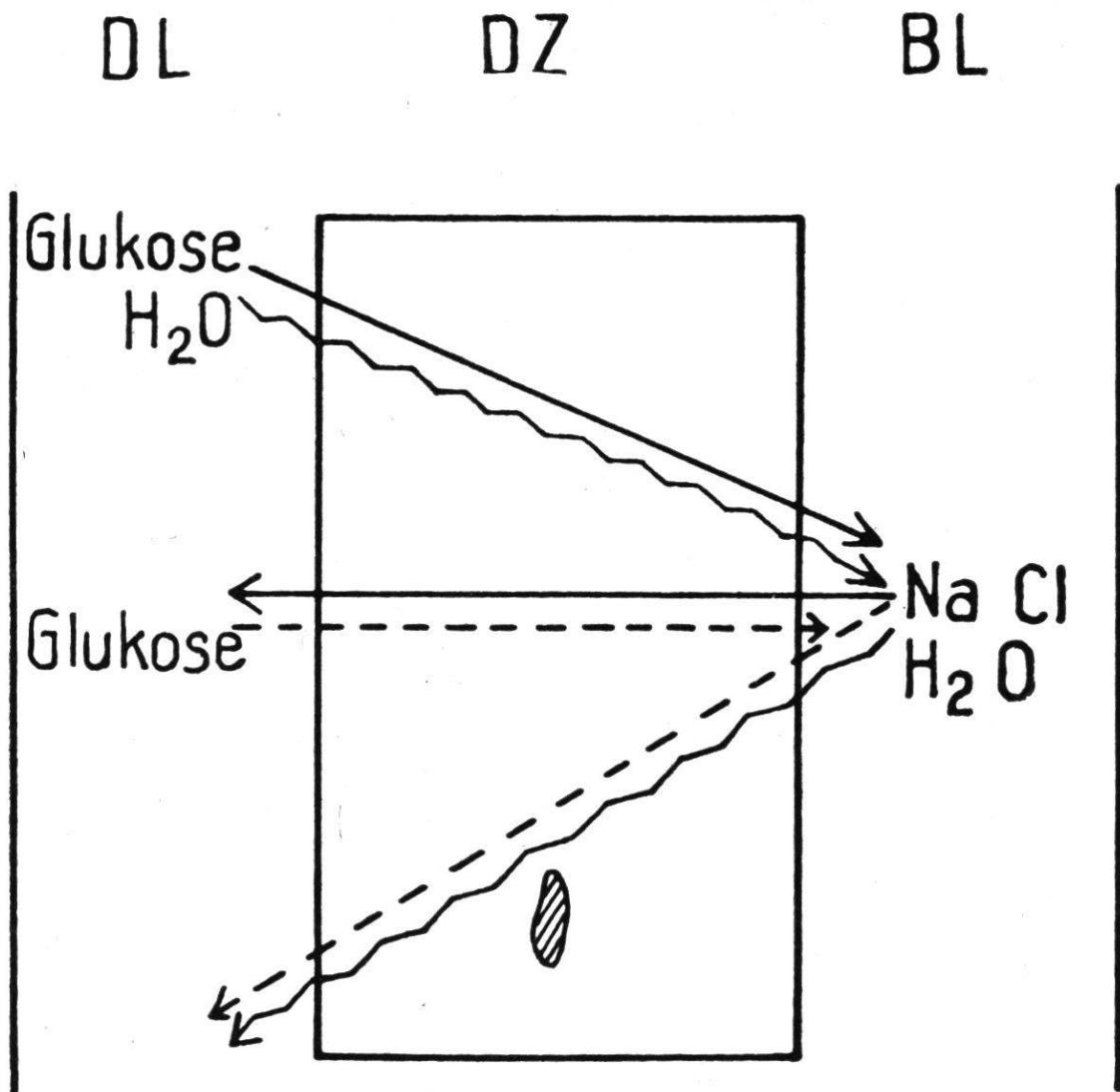


Abbildung 4

Schema zur Darstellung des Diffusionsausgleiches zwischen Darmlumen und Blut bei normaler Glukoseresorption (ausgezogene Pfeile) und bei verlangsamter Glukoseresorption (gestrichelte Pfeile).

Tabelle II). Die stärkere Füllung des Darms wirkt als mechanischer Reiz auf die Peristaltik. Der Körper verliert Natriumionen und Wasser. Der Wasserverlust bewirkt eine starke Erhöhung der Viskosität des Blutes und führt so zu einer Überbeanspruchung des Kreislaufes und schliesslich zum Kreislaufstod. Auf diese Weise ist es möglich, durch Einführung der normalerweise äusserst leicht assimilierbaren Glukose nebnierenlose Tiere innert 5-6 Stunden

zu töten. In unseren weiteren Versuchen hat es sich gezeigt, dass bei Vergiftung mit Monojodessigsäure gleiche Störungen auftreten wie bei Ausfall der Nebenniere, und dass in beiden Fällen durch Nebennierenrindenhormon die normale Funktion wieder hergestellt werden kann. So konnten wir mit VERZÁR die Theorie aufstellen, dass Nebennierenrindenhormon die Phosphorylierungsvorgänge reguliert. SCHUMANN, MONTIGEL und VERZÁR haben später gefunden, dass tatsächlich auch die Glykogenphosphorylyse im Muskel bei Ausfall der Nebenniere verlangsamt ist. Dass Glykogen im Muskel nebennierenloser Hunde langsamer abgebaut wird, hat schon VIALE im Jahre 1927 gezeigt.

TABELLE II

Ausscheidung von Na in den Darm nach Glukosefütterung bei normalen und nebennierenlosen Ratten.

(Nach Laszt und Verzár.)

Tage nach Nebennieren- extirpation	Eingabe von 50 % Glukose	Tot nach Stunden	NaCl in Darminhalt und Fäces	Flüssigkeit
				ccm
8	5	4	14,23	8,5
8	5	5	12,85	8,0
8	5	4	14,27	8,8
8	5	6	14,37	9,3
8	5	5	18,30	14,0
9	5	6	12,52	—
8	5	6	12,27	—
0 (normal)	5	4 (getötet)	6,47	2,0
0 »	5	4 »	5,50	2,7

Eine andere den Kohlehydratstoffwechsel regulierende innersekretorische Drüse ist das Pankreas. Das bei ihrem Ausfallen auftrende Krankheitsbild, die Zuckerkrankheit oder der Diabetes mellitus, war schon in der alten Medizin bekannt. Zu den charakteristischen Symptomen dieser Erkrankung gehören die Ausscheidung von Traubenzucker im Harn, Glykosurie, die Erhöhung des Blutzuckers, Hyperglykaemie, und die Abnahme des Glykogengehaltes

der Organe. Es sind eine Unmenge von Untersuchungen ausgeführt worden zur Aufklärung dieser Stoffwechselstörungen und damit der Wirkung des Hormons der Bauchspeicheldrüse, das Insulin genannt wird. Die einen Forscher neigten zur Annahme, dass dieses Hormon in den Aufbau des Glykogens eingreift, andere waren der Ansicht, dass es seinen Abbau beeinflusst.

Man glaubte, dass das Insulin die Resorption der Kohlehydrate fördere oder die Bildung von Hexosephosphorsäure. Eine Zeitlang herrschte die Ansicht, es sei notwendig zur Umwandlung des Blutzuckers in eine reaktionsfähigere Form, Amzucker genannt, denn es bewirke die Umwandlung von Kohlehydraten in Fette. Heute wird besonders in Amerika die Ansicht vertreten, dass das Insulin die Glykoneogenese hemmt, d. h. die Umwandlung von Eiweiss und Fett in Kohlehydrate. Also würde bei Pankreasausfall mehr Eiweiss in Kohlehydrat umgewandelt. Keine dieser Theorien reicht aus zur Erklärung der gesamten Stoffwechselstörungen beim Diabetes. Die Widersprüche mögen wohl darauf zurückzuführen sein, dass die Untersuchungen vielfach an pankreasexstirpierten und an normalen mit Insulin behandelten Tieren ausgeführt wurden. Ohne Zweifel treten bei der Entfernung der Bauchspeicheldrüse nicht nur Störungen infolge des Ausfalles von Insulin auf, sondern noch andere, welche mit den übrigen Eigenschaften dieser gemischten Drüse zusammenhängen. Wenn andererseits Insulin an normale Tiere verabreicht wird, kann seine Wirkung durch kompensatorisches Eingreifen anderer innersekretorischer Drüsen verdeckt werden. Einen wichtigen, heute noch nicht in seiner ganzen Tragweite abschätzbaren Fortschritt in der Hormonforschung brachte die Entdeckung von amerikanischen und englischen Autoren, dass Harnstoffderivate eine Wirkung auf die innersekretorischen Drüsen ausüben. So haben DUNN und Mitarbeiter gefunden, dass die Verabreichung von Alloxan zu einer Degeneration der Pankreasinselzellen führt und somit zur Entstehung eines Diabetes mellitus. Wir haben uns in letzter Zeit mit dem durch Alloxan und dessen Derivate hervorgerufenen Diabetes beschäftigt.

Bei der Erzeugung von Alloxandiabetes hat sich gezeigt, dass der Erfolg hauptsächlich von der Art der Ernährung der Tiere abhängt. So gelang es z. B. nicht, Ratten diabetisch zu machen, wenn

sie mit Milch, sogar gezuckerter, ernährt wurden. Dagegen hatten wir ca. 99 % Erfolg, wenn wir die Tiere ohne wesentliche Änderung mit unserem Zuchtfutter aufzogen. Mit einer einmaligen Injektion von 15 mg speziell gereinigtem Alloxan pro 100 g Körpergewicht gelingt es, die Tiere diabetisch zu machen. Schon nach 60 Minuten tritt eine Glykosurie und Polyurie auf, die bis 3 Stunden nach der Injektion zunimmt, um dann wieder schwächer zu werden. Nach 18 Stunden sind sämtliche Symptome eines vollständigen Diabetes vorhanden. Somit haben wir die Möglichkeit, bei einer grossen Anzahl von Tieren die Stoffwechselvorgänge beim Diabetes zu studieren. Im Laufe unserer Untersuchungen gelangten wir zu Resultaten, die in vollem Widerspruch mit den bisherigen Ergebnissen stehen. Dies veranlasste uns, ausführliche Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel bei Diabetes zu unternehmen. Einen grossen Teil dieser Versuche haben wir mit Herrn VOGEL zusammen ausgeführt. Wir prüften die Resorption von Glukose bei diabetischen Ratten und machten die erstaunliche Entdeckung, dass diese Resorption gesteigert ist, und zwar parallel mit der Stärke des Diabetes. Die Verabreichung von Insulin setzte die Resorption wieder auf normale Werte herab (siehe Tabellen III, IV und V). Daraus konnten wir schliessen, dass, wenn unsere Ansicht über den Resorptionsvorgang der Glukose richtig ist, beim Diabetes die Phosphorylierung erhöht ist, also umgekehrt wie bei der Addison'schen Krankheit d. h. dem Ausfall der Nebennieren. Um Beweise dafür zu bringen, haben wir unsere Untersuchungen in dieser Richtung fortgesetzt.

Der wechselnde Gehalt des Blutes an seinen chemischen Bestandteilen ist das Resultat mannigfacher Stoffwechselvorgänge. Aus diesem Grunde haben wir nachgeforscht, ob im Blute diabetischer Ratten eine durch die Phosphorylierung bedingte Zunahme der Phosphorsäureester festzustellen ist. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, konnten wir eine starke Zunahme der Phosphorsäureester nachweisen. Am deutlichsten war die Erhöhung der Hexosephosphorsäure, hingegen war der Gehalt an anorganischem Phosphor nicht wesentlich verändert (siehe Tabelle VI).

TABELLE III

Resorption von Glukose aus einer 30 cm langen Darmschlinge bei normalen Ratten. Versuchsdauer 30 Minuten.

Tiergewicht g	Eingegebene Menge Glukose mg	Temperatur °C	Resorbierte Menge Glukose mg	%
120 ♂	300	36,3	90	30,0
153 ♂	300	36,5	132	44,0
175 ♂	300	38,5	114	38,0
155 ♀	300	38,5	134	44,7
150 ♀	300	38,2	109	36,3
147 ♂	300	38,0	137	45,7
122 ♀	300	37,0	103	34,3
174 ♂	300	37,0	142	47,3
130 ♀	300	37,0	102	34,0
Mittel:			118	39,4

TABELLE IV

Resorption von Glukose aus einer 30 cm langen Darmschlinge bei diabetischen Ratten. Versuchsdauer 30 Minuten.

Tiergewicht g	Eingege- bene Menge Glukose mg	Tempe- ratur °C	Resorbierte Menge Glukose mg	Ausgeschiedene Urinmenge cm ³	Glukose g %
130 ♂	300	36,0	115,0	38,3	10 0,5
170 ♂	300	36,5	164,0	54,7	10 0,5
141 ♂	300	36,5	148,0	49,3	20 1,0
135 ♀	300	38,0	166,5	55,5	55 4,0
D 193 ♀	300	37,0	197,0	65,7	65 4,2
125 ♂	300	36,2	153	51,0	60 5,0
D 190 ♀	300	38,2	220,5	73,7	80 5,5
134 ♂	300	38,0	188,0	63,0	75 6,5
D 135 ♀	300	38,2	239,0	79,5	90 7,0
150 ♂	300	36,0	218,0	72,7	100 8,5
140 ♂	300	37,0	220,0	73,3	95 8,5
116 ♀	300	38,0	208,0	69,3	105 9,0
160 ♂	300	37,0	246,0	81,7	110 9,0

(D mit Dialursäure behandelt.)

TABELLE V

Resorption von Glukose aus einer 30 cm langen Darmschlinge bei diabetischen, mit Insulin behandelten Ratten.
Versuchsdauer 30 Minuten.

Tiergewicht g	Eingege- bene Menge Glukose mg	Tempe- ratur °C	Resorbierte Menge Glukose mg %		Ausgeschiedene Urinmenge Glukose cm ³ g %	
			mg	%	cm ³	g %
117 ♀	300	36,0	86	28,7	40	2,0
140 ♂	300	37,0	111	37,0	70	6,0
145 ♂	300	38,0	154	51,3	100	9,0
157 ♂	300	38,0	140	46,7	95	9,0
170 ♂	300	36,5	132	44,0	105	9,0
Mittel:			124,6	41,5		

TABELLE VI

A. Phosphorsäurefraktionen im Blute normaler Ratten.

Gesamt- säurelös. P.	Pyro-P. 7' Hydrolyse	Hexo- semono-P. 60' Hydrolyse	Ges. Hexose-P. 180' Hydrolyse	P.-Glycerin- säure	Anorgan. P.
mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %
29,2	2,18	2,45	3,39	19,83	3,80
25,8	1,85	2,21	3,32	18,05	2,58
26,1	1,48	2,03	2,77	18,33	3,52
25,2	2,22	2,22	3,23	16,11	3,64
28,5	1,29	1,03	2,35	18,92	5,96
16,7	2,14	1,58	1,78	9,85	2,98
19,4	1,43	2,05	2,66	12,48	2,86
29,9	1,92	2,99	1,07	18,80	5,12

B. Phosphorsäurefraktionen im Blute alloxandiabetischer Ratten.

Gesamt-säurelös. P.	Pyro-P. 7' H.	H. Mono-P. 60' H.	Ges. H.-P. 180' H.	P. Glyce- rinsäure	Anorgan. P.	Blutzucker
mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %
37,3	2,64	2,79	3,74	25,3	5,59	330
29,3	2,01	2,47	3,87	18,9	4,47	500
31,3	2,75	4,18	4,88	—	—	1000
32,9	3,10	2,32	4,64	21,3	3,86	320
29,2	2,01	2,02	3,47	—	—	680
32,3	3,47	3,46	4,38	19,6	4,85	—
36,4	2,57	3,22	5,59	25,2	3,00	120
38,3	3,97	3,08	1,86	25,4	3,99	430

C. Vergleich der Durchschnittswerte aus Tabelle A und B.

Fraktion	Normal	Diabetisch	Differenz in %
	mg %	mg %	
Gesamt-säurelös. P.	25,1	33,4	33
Pyrophosphat	1,81	2,81	55
Hexose-mono-P.	2,07	2,94	42
Gesamt-Hexose-P.	2,57	4,05	58
P.-Glycerinsäure	16,56	22,64	37
Anorgan. P.	3,81	4,29	13

Wie bereits erwähnt, erfolgt die Glykogenspaltung im Muskel dadurch, dass die Glykosidbindungen zwischen den Glukosemolekülen durch Phosphorsäure hydrolysiert, d. h. durch das Ferment Glykogenphosphorylyse phosphoryliert werden. Wir haben versucht, den direkten Nachweis der Erhöhung der Phosphorylierung beim Diabetes zu erbringen und zugleich einen Einblick in den Glykogenhaushalt im Zusammenhang mit der Insulinwirkung zu erbringen, indem wir die Glykogenphosphorylyse im Muskel diabetischer Ratten bestimmten. Die Abbildung 5 zeigt, dass die Geschwindigkeit der Glykogenphosphorylyse im diabetischen Muskel wesentlich gesteigert ist. Falls unsere Vorstellung über die Wirkung des Insulins richtig ist und dieses spezifisch in die Phosphorylierungsvorgänge eingreift, muss man annehmen, dass sich dies auch *in vitro* nachweisen lässt. Wie die Abbildungen zeigen, ist uns tat-

sächlich der Nachweis dafür gelungen, dass eine Wirkung des Insulins auf die Glykogenphosphorylyse besteht und dass diese Wirkung umso stärker ist, je länger die Inkubationszeit dauert (siehe Abb. 6).

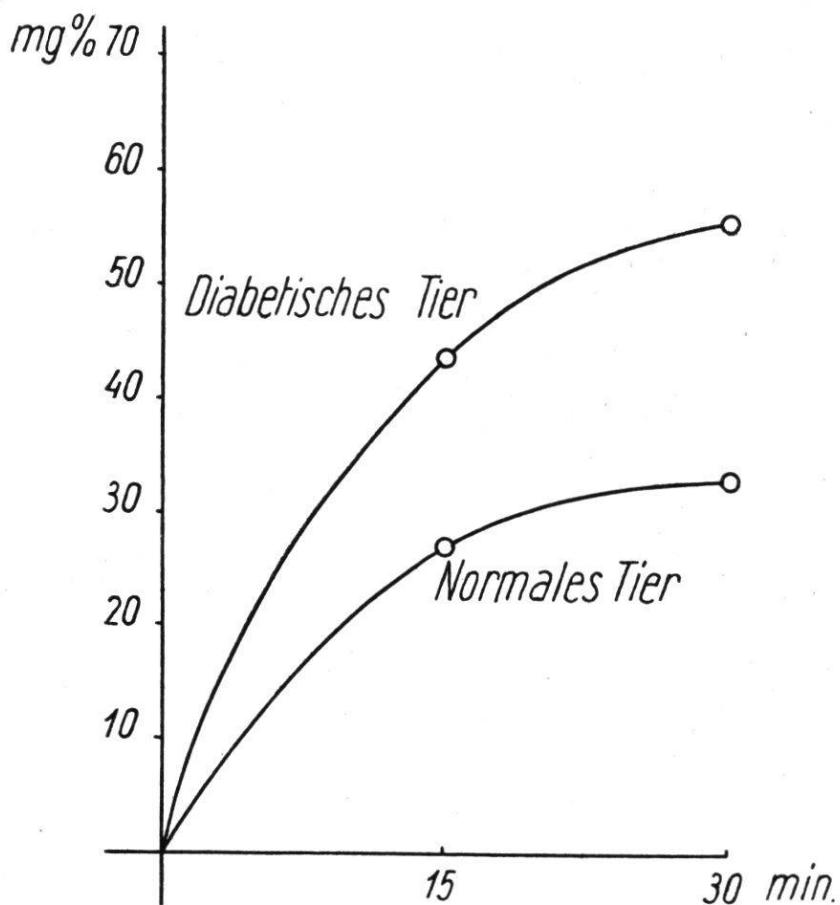


Abbildung 5
Ordinate: Abnahme des anorganischen P. Abszisse: Zeit.

TABELLE VII

Alkalische Phosphatase-Einheiten im Serum.

Normal	Diabetisch	Nebennierenlos
28,9	38,5	21,7
23,6	44,0	15,6
27,5	50,7	10,5
25,6	37,0	15,6
20,7	50,5	8,9
30,0	46,0	
25,5	37,0	
Mittel	26,0	14,5

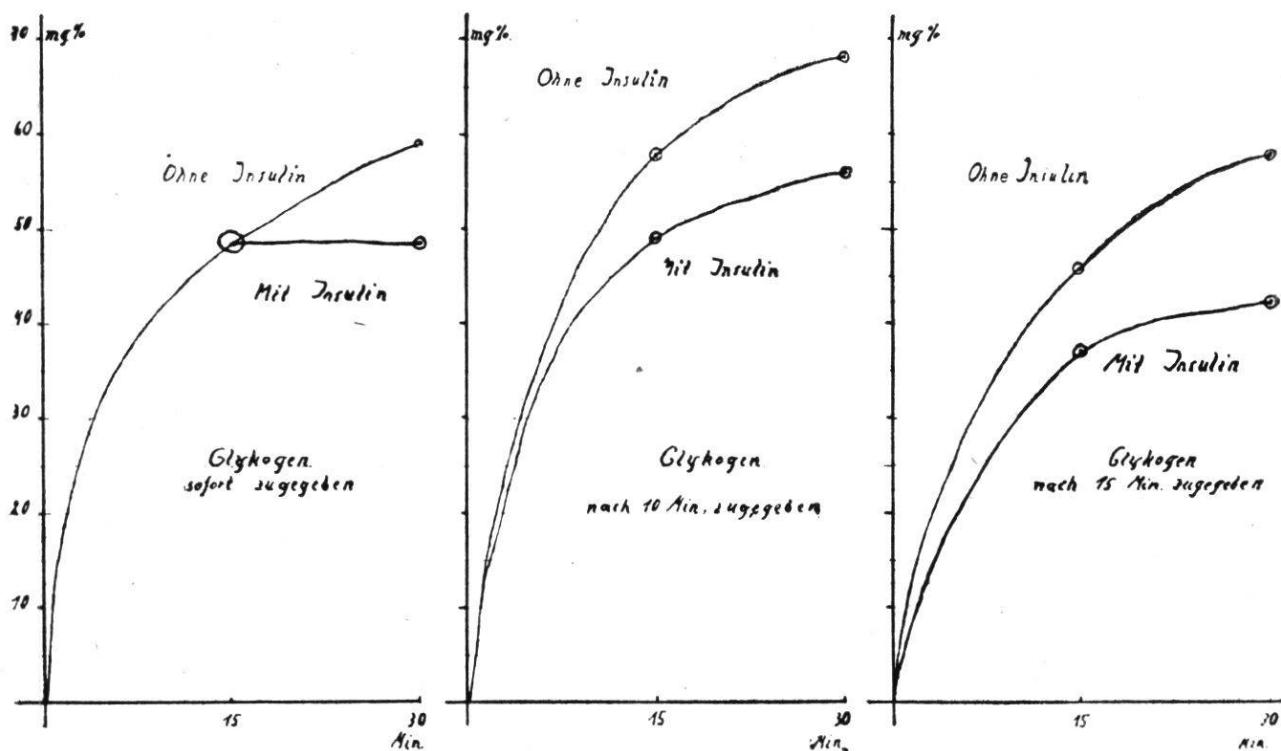


Abbildung 6

Ordinate: Abnahme des anorganischen P. Abszisse: Zeit.

Um weitere Beweise für unsere Annahme zu liefern, haben wir das Verhalten der sogenannten alkalischen Phosphatase im Blute untersucht, die verhältnismässig leicht nachweisbar ist. Dieses Ferment spaltet aus Glycerophosphat Phosphorsäure ab. Es wird angenommen, das gleiche Ferment könne in verändertem Milieu die Reaktion in umgekehrter Richtung bewirken, also Phosphorsäureester synthetisieren. Für diese Hypothese wurde aber bis heute noch kein sicherer Beweis gefunden. Wesentlich bei unseren Befunden ist, dass wir beim diabetischen Tier eine sehr starke Vermehrung dieses Fermentes finden, bei Nebennierenmangel dagegen umgekehrt eine Verminderung desselben (siehe Tabelle VII). Bevor wir weitergehen, wollen wir nun versuchen, anhand einer Tabelle zusammenzufassen, welche Symptome im Kohlehydratstoffwechsel auftreten müssen, wenn in einem Falle, nämlich beim Fehlen der Pankreasfunktion, die Geschwindigkeit der Phosphorylierung erhöht und im anderen Fall bei Addison'scher Krankheit, d. h. Nebenniereninsuffizienz, erniedrigt ist. Wir werden dann feststellen, dass unsere Annahmen mit den experimentellen und klinischen Ergebnissen übereinstimmen (siehe Tabelle VIII).

TABLE VIII

Kehren wir nun zurück zu der oben erwähnten Frage der Glykoneogenese, d. h. der Umwandlung von Eiweiss und Fett in Kohlehydrate. Wird dieser Vorgang hormonal eingeleitet, oder ist dafür allein der Kohlehydratgehalt bzw. der Stoffwechsel der Zelle massgebend? Wie die Tabelle IX zeigt, haben wir die Stickstoffausscheidung beim diabetischen und beim normalen Tier mit gemischter Kost bestimmt, dann mit ausschliesslicher Traubenzuckerfütterung. Sie sehen daraus, dass beim normalen, wie auch beim diabetischen Tier, wenn es ausschliesslich mit Traubenzucker ernährt wird, nur sehr wenig Stickstoff im Urin erscheint.

TABELLE IX

Ausscheidung von Stickstoff und Glukose im Urin bei normalen und bei diabetischen Ratten bei verschiedener Ernährung.

Diabetisch					Normal		
Futter						ausgeschiedene Menge Stickstoff g	Futter gemischt
gemischt		Traubenzucker		D	N		
ausgeschiedene Menge Glukose g	Stickstoff g	D	N	ausgeschiedene Menge Glukose g	Stickstoff g	D	N
6,5	0,224	29,0		6,7	0,014	447	
7,5	0,252	29,6		7,3	0,019	385	
4,0	0,140	28,5		4,2	0,009	465	
8,2	0,275	29,8		7,5	0,010	750	
9,0	0,280	32,0		8,0	0,020	400	
						0,095	0,018
						0,087	0,010
						0,098	0,014
						0,084	0,008
						0,090	0,010

Vom diabetischen Tier wird bei reiner Traubenzuckerfütterung gleichviel Glukose ausgeschieden wie bei gemischter Kost; im letzteren Falle ist aber die Stickstoffausscheidung stark vermehrt. Diese Befunde zeigen einwandfrei, dass die Einleitung der Zuckerbildung aus Eiweiss durch den verminderten Kohlehydratgehalt der Zellen geschieht und keine hormonale Ursache hat, denn die durch den Diabetes bedingte Vermehrung des Harnstickstoffes hört auf, wenn den Zellen genügend Kohlehydrate zur Energieproduktion geliefert werden.

Normaltiere scheiden nach 24-stündigem Hungern ca. 20 % weniger Stickstoff aus als bei gewöhnlicher Fütterung. Gefütterte nebennierenlose Tiere eliminieren gleichviel Stickstoff wie normale Tiere im Hungerzustand, und zwar sowohl bei gemischter Kost als auch bei ausschliesslicher Ernährung mit Traubenzucker.

Es war der Stolz der Medizin, die nun glaubte, die Ursache des Diabetes mellitus genau erfasst zu haben, als entdeckt wurde, dass der Ausfall des Pankreas Zuckerkrankheit hervorruft, und als es vor etwa 25 Jahren gelang, diese Krankheit mit dem Hormon Insulin zu beheben. Doch bald stellte sich heraus, dass die Verhältnisse nicht so einfach sind, wie man angenommen hatte. VIALE zeigte 1930, dass eine Besserung der Diabetes-Symptome erfolgt, wenn man bei pankreasdiabetischen Hunden auch die Nebennieren entfernt. Allerdings haben seine Beobachtungen den Nachteil, sich auf eine nur sehr kurze Zeit zu erstrecken, da wegen der von ihm angewandten Technik die Tiere nicht mehr als Stunden überlebten. LONG und Mitarbeiter haben diese Versuche mit einer andern Technik wiederholt, die es möglich machte, die Tiere bis 30 Tage am Leben zu erhalten. Ihre Ergebnisse stimmen mit denen VIALES überein. Es gelang ihnen aber nicht, die Tiere durch Verabreichung von Nebennierenhormon wieder diabetisch zu machen. In späteren Versuchen, bei Teilexstirpation des Pankreas, ist es dann gelungen, durch Präparate von Nebennierenrindenhormon die diabetischen Erscheinungen wesentlich zu verschärfen. Wir haben eine Diät hergestellt, mit welcher ausgewachsene, nebennierenlose Ratten bis zu 90 % monatlang am Leben bleiben. Auf diese Weise war es uns möglich, die Wirkung des Nebennierenausfalles auf Alloxan-diabetische Ratten länger zu verfolgen. Es zeigte sich bei 15 solchen Tieren, dass ungefähr 2 Wochen nach der Nebennierenexstirpation die Glykosurie vollständig aufgehoben, die Urinmenge und der Blutzucker wieder normal waren. Es sei bemerkt, dass die Tiere vor und nach der Operation die gleiche Menge Nahrung aufnahmen. Bei gleichmässiger Nahrungsaufnahme ist die Urin- und Zuckerausscheidung bei diabetischen Tieren konstant.

Die Verabreichung von Cortin oder von synthetischem Nebennierenrindenhormon (Desoxycorticosteronglucosid) hatte ein Wiederauftreten der diabetischen Störungen zur Folge (siehe Abb. 7). Bei zwei Tieren allerdings mussten wir noch den Koch-

salzgehalt der Nahrung und die Zufuhr von Vitamin B-Komplex erhöhen. Diese Versuche zeigen einwandfrei, dass Desoxycortosteronacetat die gleiche Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel hat wie das natürliche Hormon (Cortin). Wir besitzen bereits Tiere, die seit 5 Monaten nebennierenlos sind. Die lange Überlebenszeit kann nicht durch das Vorhandensein eventueller hypertrophierte Nebennierenreste verursacht sein, da, wenn dies der Fall wäre, auch

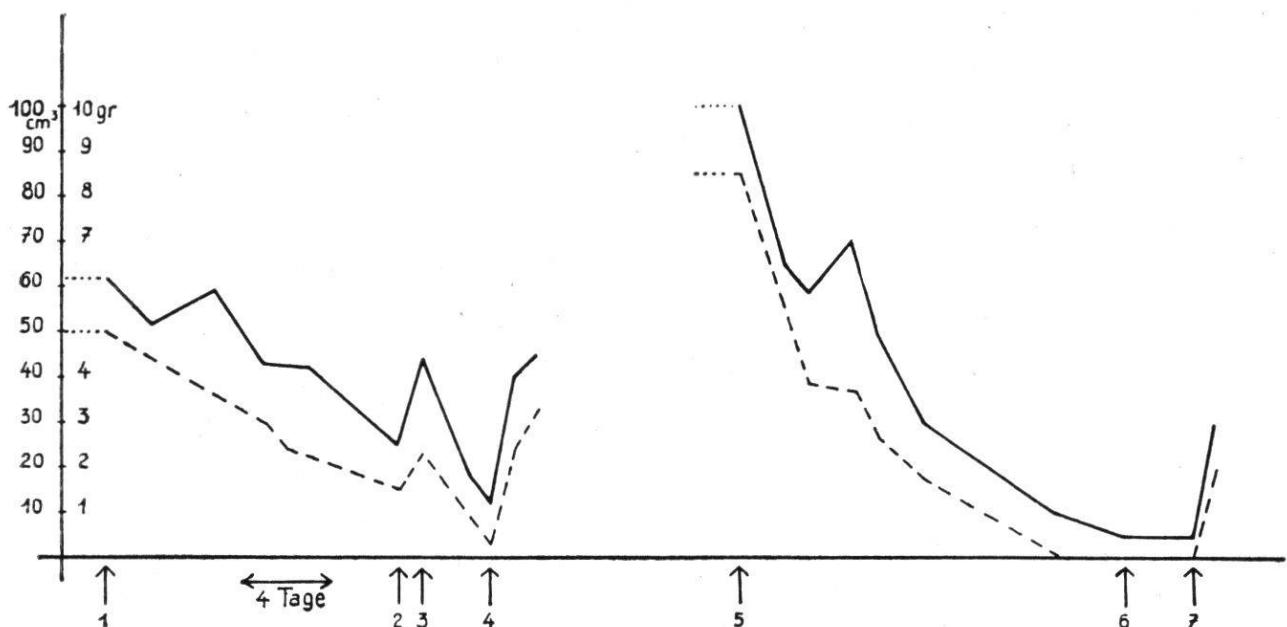


Abbildung 7

Beispiel des Verlaufes der Abnahme der Urinmenge (ausgezogene Linie) und der Zuckerausscheidung (gestrichelte Linie) bei diabetischen Ratten nach Nebennierenexstirpation und der Erhöhung nach Verabreichung von Nebennierenrindenhormon.

- 1 Zeitpunkt der Nebennierenexstirpation.
- 2 Injektion von $2 \times 1,5$ ccm Cortin.
- 3 Auslassen des Cortins.
- 4 Injektion von 2×1 mg Percorten (wasserlöslich).
- 5 Zeitpunkt der Nebennierenexstirpation.
- 6 Injektion von 2×1 mg Percorten (wasserlöslich).
- 7 Injektion von 2×1 mg Percorten (wasserlöslich) + Becozym.

die diabetischen Erscheinungen auftreten müssten. Im Urin solcher Tiere lässt sich durch Alkoholfällung ein Eiweisskörper isolieren, der nach Injektion beim Kaninchen zu einer Hyperglykaemie führt. Die aus dem Tagesurin von 2 Ratten erhaltene Menge dieses Stoffes erhöhte, bei einem 2,500 kg schweren Kaninchen, 1 Stunde nach intravenöser Verabreichung, den Blutzucker vom normalen

Wert bis auf 300 mg % während einer Dauer von 5 Stunden (3 Tiere). Andere Versuche haben wir so ausgeführt, dass wir den Tieren zuerst die Nebennieren entfernten und sie dann mit Alloxan behandelten. Bei diesen Tieren konnten wir keinen Diabetes erzeugen. Allerdings bechränkte sich die Überlebensdauer auf 2 Tage. HOUSSAY und Mitarbeiter haben weiterhin gezeigt, dass der Pankreasdiabetes durch Exstirpation der Hypophyse sowohl bei Kaltblütern als auch bei Warmblütern abgeschwächt und dadurch auch die Lebensdauer der Tiere verlängert wird. Anderseits gelingt es, durch Verabreichung von Extrakten des Hypophysenvorderlappens Diabetes zu erzeugen. Auf andere hormonale Regulationen wollen wir nicht eingehen. Sie sehen aber schon aus dem Gesagten, dass die Zuckerkrankheit nicht ausschliesslich durch den Ausfall der Pankreasfunktion hervorgerufen werden kann.

Können wir nun dieses Zusammenspiel mehrerer innersekretorischer Drüsen im Kohlehydratstoffwechsel mit unserer Theorie in Zusammenhang bringen? Das folgende Schema (siehe Abb. 8) soll die Beziehungen zwischen Nebennierenrinde, Pankreas und Hypophyse zeigen, unter der Annahme, dass die Wirkung dieser Drüsen im Kohlehydratstoffwechsel in der Regulation der Phosphorylierung besteht. Wie Sie hier sehen, werden die Phosphorylierungsvorgänge aktiviert durch das Hormon der Nebennierenrinde und gehemmt durch dasjenige des Pankreas. Besteht ein Gleichgewicht zwischen diesen beiden Hormonwirkungen, also im normalen Falle, so beträgt die Konzentration des Blutzuckers ca. 100 mg %. Eine Zunahme des Blutzuckers und die damit verbundenen Störungen treten auf, wenn die Phosphorylierung gesteigert ist. Diese Verschiebung des Gleichgewichtes kommt vor, wenn zu viel Nebennierenrindenhormon oder zu wenig Insulin gebildet wird. Das letztere ist z. B. der Fall bei Exstirpation des Pankreas. Die Entfernung der Nebennieren stellt ein neues Gleichgewicht her. Eine Hyperplasie der Nebennierenrinde muss ebenfalls zu diabetischen Störungen führen, wie dies in der Klinik beim sogenannten Nebennierensyndrom bekannt ist.

Umgekehrt bewirkt eine relative Überproduktion von Insulin, z. B. bei Inselzellenadenom oder bei Addison'scher Krankheit, eine Abnahme des Blutzuckers.

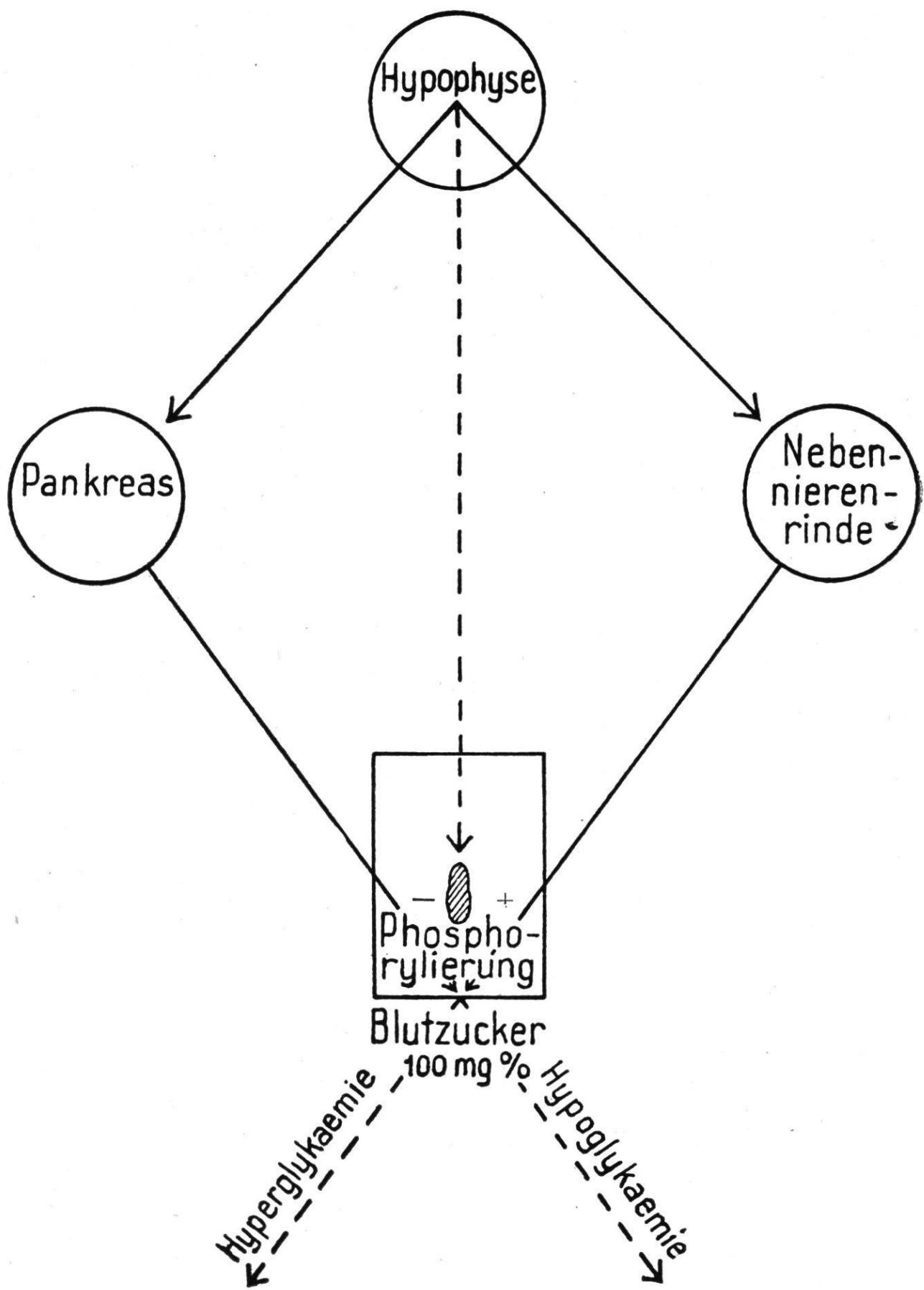


Abbildung 8

Schematische Darstellung des Zusammenspiels von Nebennieren, Pankreas und Hypophyse in der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels.

TABELLE X

Resorption von Glukose und Xylose aus einer 30 cm langen Darmschlinge bei normalen und hypophysenlosen Ratten.

Versuchsdauer 1 Stunde.

(Nach FITZ GERALD, LASZT und VERZÁR.)

	Resorbiert	Verhältnis		Nebennierengewicht
		Glukose	Xylose	
	%	%	Xylose	mg
<i>Normal</i>				
Mittel von 9 Tieren	84,1	21,1	3,98	32,7
<i>Hypophysenlose</i>				
Mittel von 11 Tieren	47,9	18,6	2,57	12,6
<i>Hypophysenlose mit Nebennierenrindenhormon</i>				
Mittel von 12 Tieren	65,8	18,8	3,50	12,2

Wie steht es nun mit der Hypophyse ? Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass die Exstirpation des Hypophysenvorderlappens eine Atrophie der Nebennieren, speziell der Rinde, zur Folge hat. Andere stellten fest, dass die selektive Glukoseresorption beim Ausfall des Hypophysenvorderlappens zum grössten Teil aufgehoben ist. Wir haben mit FITZ GERALD und VERZÁR untersucht, ob diese Verlangsamung der selektiven Glukoseresorption sekundär durch die Atrophie der Nebennierenrinde bedingt ist. Dies war dadurch möglich, dass man bei hypophysenlosen Tieren den Ausfall der Nebennierenrinde durch Verabreichung ihres Hormones kompensieren kann. Wie die Tabelle X zeigt, wird bei hypophysenlosen Tieren nach Injektion von Nebennierenrindenhormon die selektive Resorption erhöht ; indessen bleibt die Xyloresorption unbeeinflusst. Wenn also die Hypophyse ihre Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel über die Nebennieren entfaltet, so ist aus dem Gesagten verständlich, dass die Entfernung der Hypophyse die diabetischen Störungen bessern muss. Das Hormon der Nebennierenrinde kann

jedoch die Wirkungen des Hypophysenausfalles auf den Kohlehydratstoffwechsel nur zum Teil aufheben. Dies weist darauf hin, dass möglicherweise ein direkter Einfluss der Hypophyse auf den Stoffwechsel der Kohlehydrate besteht.

Zum Schlusse stellen wir uns die Frage nach der praktischen Bedeutung dieser theoretischen Untersuchungen. Falls unsere Auffassung von der diabetischen Stoffwechselstörung richtig ist, stehen für die Behandlung der Zuckerkrankheit ohne die unangenehmen Einspritzungen von Insulin folgende drei Wege offen. Die abnorm gesteigerte Phosphorylierung kann gehemmt werden durch perorale Gaben von spezifischen Stoffen, wie z. B. Monojodessigsäure oder Natriumsulfid. Mit diesen beiden Mitteln ist es uns tatsächlich gelungen, bei Ratten den Diabetes zu heilen. Ferner wird die Geschwindigkeit der Phosphorylierung und damit der Resorption von Glukose herabgesetzt durch die Eingabe von Nährstoffen, wie Fett, Sorbose, Fruchtzucker, welche vom gleichen Ferment phosphoryliert werden, wie der Traubenzucker, nur bedeutend langsamer. Schliesslich kann die Funktion der Nebennierenrinde und des Hypophysenvorderlappens durch Hormone im Sinne einer Senkung des Blutzuckers beeinflusst werden. In dieser Richtung haben wir Versuche im Gang, die teilweise erfolgreich zu sein scheinen.